

厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策研究事業）
分担研究報告書

高齢期関節リウマチ患者の治療戦略の確立に関する研究

研究分担者 杉原毅彦 東邦大学・医学部内科学講座膠原病学分野 准教授

研究要旨

関節リウマチ(RA)は免疫異常を背景に、関節滑膜組織の増殖による関節破壊をもたらす疾患であり、患者の quality of life (QOL) に多大な影響を与える。近年、メトトレキサート(MTX)と分子標的薬を中心とした治療戦略が確立し、RA の治療成績向上と生命予後の改善に伴い、RA 患者が高齢化している。そこで、高齢 RA の健康寿命延長を可能とする至適治療戦略を検討する必要がある。中年期から前期高齢期、後期高齢期への移行期における併存症の蓄積はフレイルの進行と関連するため、併存症を蓄積させないような治療が必要である。また、正常身体機能を維持することが重要である。我々は多施設前向きコホート研究により、併存症の蓄積と関連する因子を明らかにした。また、身体機能に性差が及ぼす影響を明らかにした。

A. 研究目的

1. 加齢に伴う筋力低下、生理機能低下、認知機能低下、身体機能低下に加えて依存症の増加によりフレイル（虚弱）がすすみ要介護となる。csDMARDs あるいは分子標的薬で治療中の関節リウマチ(RA) 患者の疾患活動性、併存症、身体機能、生活機能、認知機能を評価し、RA 患者における併存症の蓄積に関連する因子を明らかにする。
2. 介護、在宅医療の現場における患者支援を検討する上で性差は一つの重要な要素と考えられる。女性は男性と比較して身体機能に関連する HAQ-DI スコアが高く、身体機能正常化を達成しにくいことが先行研究から示唆されている。交絡因子となりえる疾患活動性などを調整しても性差がある評価する。

B. 研究方法

Rheumatoid arthritis cohort on transitional medicine from middle age to old age (ATOMM コホート：参加施設：国立病院機構相模原病院、東京都健康長寿医療センター、仁愛医院、東京科学大学、東邦大学医療センター大森病院）のベースラインデータと、京都大学の KURAMA コホートのデータを二次利用し、50 歳以上の RA883 名を対象とした横断解析を実施した。併存症については、動脈硬化、心血管病変、呼吸器疾患、感染症、骨関節疾患、悪性腫瘍、自己免疫疾患、脳血管病変、消化器疾患、腎疾患について表 1 に示す項目を評価した。併存症に関する項目数をカウントし Comorbidity score と定義した。また、既知の併存症評価方法として Rheumatic disease comorbidity index (RDCI) を評価した。抑うつは

PHQ-2、身体機能は HAQ-DI、認知・意欲・生活機能は DASC8 を用いて評価した。

NinJa コホートにおける性差と HAQ-DI の関連解析は乗法幾何平均モデルを用いて行った。HAQ-DI の各ドメインの解析は、順序ロジスティック回帰モデルを用いて行った。年齢階層別解析では、『70 歳以上』、『70 歳未満』の群に分け解析を行った。

（倫理面への配慮）

既存のコホート研究 (ATOMM、KURAMA データ二次利用、NinJa コホート) については倫理申請を終えている。

C. 研究結果

1. ATOMM コホート、KURAMA コホートの解析

解析した RA コホート 883 名の平均年齢 68.2 歳、女性が 84%，SDAI は平均 4.75、MTX が 60.2%、生物学的製剤が 51.2%、グルココルチコイド(GC) は 31.7%で使用され、GC 使用者の平均投与量はプレドニゾロン換算で 3.3mg だった（表 2）。併存症の頻度は表 3 に示した。高血圧が 34.2%、脂質異常症が 28.4%、糖尿病が 5.3%、間質性肺疾患が 10.4%，帯状疱疹既往が 30.7%，骨粗鬆症の治療が 37.0%，悪性リンパ腫が 2.6% であった。comorbidity score の平均は 3.75 で RDCI の平均は 1.82 で、両者は相関係数 0.789 と相関をみとめた。併存症と関連すると思われる臨床的に重要な項目として、年齢、性別、手足レントゲンの Stage、SDAI、MTX の有無、分子標的薬有無、GC の有無、HAQ-DI、抑うつ、DASC8 を独立変数としステップワイズ法で重回帰解析をおこなったところ、年齢、Stage、MTX 未使用、GC の使用、HAQ-DI が併存症の増加と関連した（表 4）。臨床的な重要性を考慮して、GGC 投与群と非投与

群での Comorbidity Score を確認したところ、動脈硬化、呼吸器疾患、骨関連疾患、悪性腫瘍、神経疾患、自己免疫疾患、腎疾患で GC 投与群のほうが非投与群よりスコアが高かった。

2. NinJa コホートの解析

2021 年度の調査データの解析対象は 10403 例、女性が 8221、男性が 2182 例。女性の方が平均年齢は若く、罹患期間は短く BMI は低かった。DAS-28 CRP は女性の方が高く、HAQ-DI の中央値は女性 0.25、男性 0.00 であった。Stage 分類では女性の方が関節破壊進行例(stage III, IV)の割合が高かった(表 5)。HAQ-DI は、年齢、罹患期間、疾患活動性、関節破壊の程度で調整後も、男性よりも女性で不良であった。HAQ-DI のすべてのドメインで性差がみられ、特に『食事』、『届く範囲』、『握力』、『家事や雑用』で顕著であった。70 歳未満の群では『衣服の着脱』、『衛生』のドメインを除き性別は有意、70 歳以上の群では全てのドメインで性別は有意であった。いずれの群でも『握力』、『食事』、『届く範囲』、『家事や雑用』のドメインで特に、性差がみられた(図 1)。

D. 考察

併存症を網羅的に評価し定量化することで、RA 患者における併存症の蓄積を評価できると考えられた。横断的解析のため因果関係は不明だが、年齢、手足 X 線での stage、MTX 未使用、HAQ-DI と GC の使用が併存症の蓄積と関連した。併存症の中で高血圧、狭心症、呼吸器疾患、骨粗鬆症、悪性腫瘍、神経疾患、腎機能低下が GC 使用と関連していた。今後、GC の使用は comorbidity score を増加させるのか縦断的に評価する。また、併存症の蓄積と要介護への進行の予後因子を明らかにし、高齢者に対する最適な治療戦略を検討する。

NinJa データベースを使用した性差と HAQ-DI との関連から、70 歳未満、70 歳以上とも女性のほうが同程度の疾患活動性でも、身体機能が低下しやすい可能性が考えられた。他の可能性として、HAQ の質問項目が、性別中立ではないことが考えられた。

E. 結論

我々の研究により、医学的、科学的根拠をもとに、併存症の蓄積と要介護への進行を遅くするため治療戦略を確立できることが期待される。また身体機能正常の指標である HAQ-DI は 0.5 以下とされているが、男性では HAQ-DI の目標値を女性よりさらに低く設定する必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表.

なし.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表1 併存症の蓄積の評価方法(ATOMM コホート、Comorbidity score)

動脈硬化(3項目) 1. 薬物治療要する高血圧、2. 脂質異常症、3. 糖尿病

心疾患(7項目)	1. 薬物治療要する狭心症、2. 心筋梗塞、3. 狹心症か心筋梗塞による入院、4. 心不全、5. 心不全による入院、6. 心臓カテーテル治療、7. 心臓の外科手術
呼吸器疾患(5項目)	1. 間質性肺疾患、2. 気道病変（細気管支炎、気管支拡張症）3. 副腎皮質ステロイド要する呼吸器疾患、4. 軽労作で呼吸困難、5. 在宅酸素療法
感染症(6項目)	1. 感染症による入院、2. 感染症による複数回の入院、3. ニューモシスチス肺炎、4. 結核、5. 非結核性抗酸菌症、6. 帯状疱疹
骨関節疾患(5項目)	1. 薬物治療要する骨粗鬆症、2. 脊椎圧迫骨折、3. 大腿骨頸部骨折、4. その他の骨折、5. 整形外科手術
悪性腫瘍(6項目)	1. 固形癌、2. 化学療法を要する固形癌、3. 外科手術あるいは放射線治療を要する固形癌、4. 悪性リンパ腫、5. 化学療法を要する悪性リンパ腫、6. 免疫抑制薬の中止で改善した悪性リンパ腫、LPD
自己免疫疾患(4項目)	1. ILD 以外の関節外病変、2. 膠原病疾患、自己免疫性疾患、3. 副腎皮質ステロイド治療要する ILD 以外の関節外病変、4. 副腎皮質ステロイド治療要する膠原病疾患、自己免疫性疾患
脳血管病変(3項目)	1. 脳梗塞、脳血管障害、2. 運動神経麻痺、3. 認知症
消化器疾患(4項目)	1. 胃十二指腸潰瘍、2. 治療要する B 型肝炎、3. 治療要する C 型肝炎、4. 肝硬変
腎疾患(3項目)	1. eGFR<60、2. eGFR<30、3. 血液透析

表2 患者背景

年齢, mean (SD)	68.2 (11.1)
女性, %	84.0
抗 CCP 抗体, %	77.8
SDAI, mean (SD)	4.75 (4.67)
腫脹関節数, mean (SD)	0.71 (1.51)
圧痛関節数, mean (SD)	0.57 (1.23)
患者 VAS, mean (SD), mm	14.1 (20.2)
医師 VAS, mean (SD), mm	4.85 (8.33)
CRP, mean (SD)	0.36 (1.00)
HAQ-DI, mean (SD)	0.46 (0.02)
eGFR, mean (SD)	66.7 (16.6)
MTX, %	60.2
bDMARDs, %	51.2
GC, %	31.7
PSL, mean (SD), mg/day	3.3 (2.1)

表3 併存症頻度

高血圧, %	34.2	骨粗鬆症の治療, %	37
脂質異常症, %	28.4	脊椎圧迫骨折, %	9.5
糖尿病, %	5.3	大腿骨頸部骨折, %	4.6
狭心症, %	3.9	その他の骨折, %	19
心筋梗塞, %	1.4	固形癌, %	12.1
心不全, %	1.8	悪性リンパ腫, %	2.6
間質性肺疾患, %	10.4	抗がん剤, %	3.0
気道病変, %	4.6	その他の膠原病, %	5.0
過去1年間の感染症の入院歴, %	0.9	脳梗塞, 脳血管障害の入院歴, %	2.3
結核既往, %	3.9	認知症の既往, %	0.6
帯状疱疹既往, %	30.7	胃十二指腸潰瘍, %	14.4
ニューモシスチス肺炎既往, %	1.7	治療要するB型肝炎, %	1.6
NTM既往あるいは合併, %	2.8	治療要するC型肝炎, %	0.2

表4 50歳以上のRAのベースラインのComorbidity scoreと関連する因子（横断的解析、重回帰分析:ステップワイズ法）

		非標準化係数	標準化係数	p
	B	95%CI	ベータ	
定数	-1.702	-2.726 ~ -0.678		0.001
年齢	0.070	0.056 ~ 0.084	0.291	<0.001
Steinbrocker の stage	0.261	0.123 ~ 0.399	0.116	<0.001
MTX 有無	-0.987	-1.299 ~ -0.675	-0.181	<0.001
GC 有無	0.608	0.268 ~ 0.947	0.106	<0.001
HAQ-DI × 8	0.089	0.058 ~ 0.119	0.188	<0.001

表5 NinJaコホートの解析対象患者の背景

	解析対象症例 (N=10403)	女性	男性
		(N=8221)	(N=2182)
年齢（歳）	67.41 ± 12.64	66.94 ± 12.93	69.17 ± 11.31
平均 ± SD			
罹患期間(年)	11.00	12.00	13.00
中央値[四分位]	[5.00, 19.00]	[6.00, 20.00]	[6.00, 22.00]
BMI (kg/m ²)	22.48 ± 3.80	22.23 ± 3.84	23.42 ± 3.52
平均 ± SD			
DAS-28-CRP	1.85 [1.38, 2.58]	1.87 [1.39, 2.61]	1.79 [1.36, 2.47]
中央値[四分位]			
HAQ-DI	0.25 [0.00, 0.88]	0.25 [0.00, 0.88]	0.00 [0.00, 0.38]
中央値[四分位]			
Stage 分類			
I(人)	3734 (35.9%)	2717 (33.0%)	1017 (46.6%)
II(人)	2867 (27.6%)	2211 (26.9%)	656 (30.1%)
III(人)	1756 (16.9%)	1462 (17.8%)	294 (13.5%)
IV(人)	2046 (19.7%)	1831 (22.3%)	215 (9.9%)

図1 順序ロジスティックモデルによるHAQ-DI各ドメインの解析における性別のオッズ比の比較

